



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница


№ 317 от 6.11.19

1 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Применение ингибиторов интерлейкина 1 в терапии наследственных периодических лихорадок в детской ревматологии
2. Заявитель	Национальный научный центра материнства и детства корпоративного фонда «University Medical Center» (далее – ННЦМид)
3. Заявленные показания	Лечение аутовоспалительных синдромов (АВС) и других орфанных заболеваний в детской ревматологии у пациентов 0-17 лет <ul style="list-style-type: none">• Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)• Семейная средиземноморская лихорадка
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в мире и в РК	Согласно клиническому «Аутовоспалительные синдромы» от «3» мая 2019 года в РК лечением 1-ой линии является-колхицин. По рекомендациям BMJ Best Practice: Лечение 1-ой линии в остром периоде Семейной средиземноморской лихорадки - анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты + колхицин. Текущая терапия 1-ой линии: колхицин При плохом ответе на колхицин: адьювантная терапия: биологические препараты (анакинра, риланоцепт, канакинумаб) Вторичные варианты: инфликсимаб, этанерцепт При продолжительной миалгии - адьювантная терапия: оральные кортикостероиды (преднизолон), адьювантная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Анакинра и канакинумаб Кинерет — торговое название препарата анакинра. Кинерет представляет собой рекомбинантную негликолизированную форму антагониста рецепторов человеческого интерлейкина-1 (IL-1Ra). ¹ Препарат Иларис (канакинумаб) — полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1β. Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1β, нейтрализуя таким образом его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1β с его рецепторами, ИЛ-1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа -2 (ЦОГ-2). Согласно данных заявителя, стоимость на одного пациента на приобретение препарата необходимо: канакинумаб 13500000 тенге/год на 1 пациента, анакинра 6200000 тенге/ год

¹ <https://www.medicword.com/topics>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	2 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	педиатрические ревматологи, педиатры
7. Результаты ОМТ	<p>Анакинра и канакинумаб как ингибиторы интерлейкина-1 в терапии наследственных периодических лихорадок в детской ревматологии клинически эффективны и безопасны. Применение данных препаратов можно расценивать как альтернативную терапию у детей с колхицин-резистентностью.</p> <p>Прогностические расходы связанные с терапией препаратом кинерет для зарегистрированных 2-х пациентов с диагнозом - криопирин ассоциированный периодический синдром составят 44 940 562 тенге в год, при условии, доказанной колхицин-резистентности.</p>

Расшифровка аббревиатур и сокращений

Шкала уровня доказательности (УД):

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

- FMF- наследственная средиземноморская лихорадка
- IgD-иммуноглобулин D
- СРБ-С реактивный белок
- СОЭ-скорость оседания эритроцитов
- ОАК-общий анализ крови
- ОАМ-общий анализ мочи



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

3 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

- ИЛ-1-интерлейкин 1
- НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты
- ФНО-Фактор некроза опухоли
- ЛС-лекарственное средство

1. Описание заболевания

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) – чрезвычайно редкое хроническое заболевание, встречающееся с частотой приблизительно 1/1 000 000 человек. CAPS включает 3 фенотипа, представляющие спектр симптомов по возрастающей степени тяжести: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome – FCAS), синдром Макла-Уэльса (Muckle-Wells syndrome – MWS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (neonatal-onset multisystem inflammatory disease – NOMID), также известное как хронический инфантильный неврологический, кожный и суставный синдром (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome – CINCA). В РК всего зарегистрировано было 3 пациента до 18 лет, в 2018 году 1 пациент скончался в возрасте 13 лет от амилоидоза (летальность от амилоидоза у 25% пациентов²³⁴). Приблизительно 1 из 5 пациентов с NOMID/CINCA при отсутствии надлежащего лечения умирает до достижения взрослого возраста.

Все данные 3 фенотипа характеризуются многочисленными воспалительными симптомами, включая персистирующую уртикарноподобную кожную сыпь, артралгию, лихорадку, головную боль и недомогание. Лабораторные показатели свидетельствуют о системном воспалении. У пациентов с FCAS и MWS отмечаются частые интермиттирующие эпизоды потери трудоспособности. FCAS сопровождается острыми обострениями, вызванными воздействием холода, тогда как у пациентов с MWS отмечаются более хронические симптомы с непрогнозируемыми обострениями воспаления. У пациентов с MWS также часто развивается прогрессирующая нейросенсорная потеря слуха и амилоидоз, который может привести к почечной недостаточности. В дополнение к вышеперечисленным симптомам, пациенты с наиболее тяжелой формой CAPS, NOMID/CINCA страдают от инвалидизирующей артропатии и неврологических проявлений, таких как менингит, потеря зрения и задержка умственного развития. У всех пациентов с CAPS наблюдается значительное снижение оценок по нескольким шкалам опросника оценки качества жизни, связанной со здоровьем (HRQoL), включая физическое и социальное функционирование, а также способность выполнять работу.

Семейная средиземноморская лихорадка – это аутовоспалительное заболевание, характеризующееся повторяющимися короткими эпизодами лихорадки и серозита, в результате которых возникают боль в животе, груди, суставах и мышцах. Семейная средиземноморская лихорадка чаще всего встречается в юго-восточной части

² Farasat S et al. Arch Dermatol 2008;144:392–402;

³ Glaser RL, Goldbach-Mansky R. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:288–98

⁴ Aganna E et al. Arthritis Rheum 2002;46:2445–52.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

4 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

Средиземноморского региона. Семейная средиземноморская лихорадка демонстрирует заметное этническое распространение. Заболевание чаще всего наблюдается в турецкой, армянской, еврейской и арабской общинах. Географически заболевание наблюдается чаще среди народов Средиземноморья⁵.

Случаи заболевания семейной средиземноморской лихорадкой можно разделить на 2 типа: семейная средиземноморская лихорадка 1-го и 2-го типа. 1-ый тип характеризуется приступами (раз в неделю- раз в несколько лет) лихорадки и серозита, продолжающимися 1-4 дня и проходящими самопроизвольно. Приступ может быть спровоцирован стрессом, переохлаждением, жирной пищей, инфекциями, приемом определенных препаратов и менструальным циклом. Перед приступами возникают легкие симптомы (миалгия, головная боль, тошнота, одышка, артралгия, боль в нижней части спины, астения и тревожность), которые продолжаются в течение около 17 часов. Приступ проявляется в виде лихорадки (38°C-40°C на протяжении 12-72 часов, не купируется антибиотиками), диффузных или локализованных болей в области живота (часто напоминающих острый живот), запора (диареей у детей), артралгий (в крупных суставах), артрита (в верхних/ нижних конечностях/ коленных суставах) и болей в груди, вызванных плевритом и/или перикардитом. У 7-40% пациентов также вовлечены кожные покровы⁶.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость


Во всем мире Семейная средиземноморская лихорадка чаще всего наблюдается в Турции с распространенностью от 1:150 до 1:10000. Второй наиболее часто затрагиваемая этническая группа - армяне; исследования, проведенные в Армении, свидетельствуют о распространенности ок. 1:500. В исследовании, проведенном среди евреев-сефардов, распространенность семейной средиземноморской лихорадки составляет от 1:250 до 1:1000. В исследованиях, проведенных в Израиле, было выявлено, что заболеваемость семейной средиземноморской лихорадкой варьируется в зависимости от этнической группы (ашкенази или не ашкенази), но это наблюдается в среднем 1: 1000⁷. Точная информация о распространенности семейной средиземноморской лихорадки среди арабов. С другой стороны, недавние исследования, проведенные в таких странах, как Греция, Кипр и Италия указывают, что это заболевание встречается чаще, чем считалось ранее⁸. Семейная средиземноморская лихорадка также была выявлена и в других странах. В Бразилии определено 102 случая с наследственным периодическим синдромом, сообщалось о 17 пациентах с подозрением на семейную средиземноморскую лихорадку, мутация в обоих

⁵ Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. Journal of Rheumatology. 2011;38(3):516–518

⁶ <https://www.orpha.net/data/patho/RU/Familial-Mediterranean-fever-RUrusAbs920>

⁷ Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results) Clinical and Experimental Rheumatology. 2013;31:302–309. [PubMed]

⁸ Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. Rheumatology International. 2006;27(1):97–100. [PubMed]

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	5 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

генах была выявлена у трех из этих пациентов. В исследовании, проведенном в странах Ближнего Востока и Восточной Европы, заболеваемость семейной средиземноморской лихорадки среди лиц в возрасте до 19 лет, как сообщается, составляет около 2:1 000 000.

В японском обще-национальном исследовании, в 2009 году, были исследованы случаи клинического заболевания. Ряд больниц не участвовали в этом исследовании; однако в участвующих центрах было выявлено около 170 случаев заболевания семейной средиземноморской лихорадки. Обычно болезнь возникает до 30 лет (по материалам Национальный научный центра материнства и детства корпоративного фонда «University Medical Center»).

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

В исследовании Mulders-Manders et al. (2018), авторы анализировали влияние CAPS на качество жизни пациентов. В ходе исследования было выявлено 40 пациентов с CAPS, из которых взрослых (77,5%)-31 человек, пять подростков в возрасте от 12 до 18 лет (12,5%) и четверо детей младше 12 лет (10,0%). Качество жизни оценивали с использованием анкет EQ-5D-5L у взрослых и CHQ-PF50 у детей. Качество жизни выражалось в измерениях пользы, стандартизированное между 1 (идеальное здоровье) и 0 (смерть). Данные были собраны в апреле 2015 и 2017 гг. Для каждого пациента, общее время исследования составило 1 год, в течение которого пациентов просили заполнить все опросники о качестве жизни и потере трудоспособности. Средние баллы в разрезе качества жизни в течение лечения с канакинумабом были 0,769 (EQ-5D-5L), 51,1 (CHQ-P) и 57-1 (CHQ-M). Большинство пациентов испытывали боль и дискомфорт. Половина пациентов с оплачиваемой работой сообщили об отсутствии на работе из-за CAPS, в среднем 8,7 дней в течение 4-недельного периода. Все посещающие школу пациенты (N = 5) сообщали о том, что не посещали школу из-за CAPS, в среднем в течение 2,9 дней.⁹

В проспективном исследовании Öztürk et al. (2015) было оценено качество жизни и психологические факторы (тревожность и депрессия) у детей (n=70 детей) с наследственной средиземноморской лихорадкой. Средний возраст пациентов (27 девочек и 43 мальчика) составил 11 ± 3 года. Физическое здоровье, психосоциальное здоровье и его суммарные баллы у детей с наследственной средиземноморской лихорадкой были значительно ниже, чем у здоровых детей. Показатели депрессии и тревожности были выше у больных детей, чем у здоровых детей.¹⁰

Таблица 1- Сравнительный анализ показателей качества жизни у детей с наследственной средиземноморской лихорадкой и у здоровых детей

Показатели	Дети с	Здоровые дети	p
------------	--------	---------------	---

⁹ Mulders-Manders, C., Kanters, T., van Daele, P., Hoppenreijns, E., Legger, G., van Laar, J., Simon, A. and Hakkaart-van Roijen, L. (2018). Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1).

¹⁰ Öztürk, Ö., Yüksel, S., Karadağlı, E., Evrengül, H., Özhan, B., Tuğrul, M., Kuzucu, O. and Uçar, E. (2015). Quality of life in children with familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology*, 13(Suppl 1), p.P130.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

6 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

	наследственной средиземноморской лихорадкой		
	Среднее ±Стандартное отклонение	Среднее ±Стандартное отклонение	
Физическое здоровье	77,7 ± 13,19	88,93 ± 10,17	<0,001
Психосоциальное здоровье	77,43 ± 13,04	87,26 ± 5,18	<0,001
Социальная активность	90,14 ± 12,94	89,93 ± 7,54	0,093
Эмоциональная активность	73,29 ± 19,85	88,43 ± 6,23	<0,001
Обучаемость в школе	68,86 ± 16,07	83,43 ± 13,47	<0,001
Всего	77,5 ± 11,26	87,68 ± 4,68	<0,001
Депрессия	15,43 ± 5,75	9,87 ± 2,83	<0,001
Тревожность	22,9 ± 12,63	17,21 ± 7	0,004

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстан

Клинический протокол № 65 «Аутовоспалительные синдромы», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 3 мая 2019 года.

Диагностические критерии ABC

Наименование синдромов	Диагностические критерии
FMF (семейная средиземноморская лихорадка)	Критерии Тель-Хашомер (Тель-Авив) <i>Большие критерии:</i> 1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом (перитонит, плеврит, синовит); 2. Амилоидоз AA – типа — при отсутствии других причин;



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

7 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

	<p>3. Эффект от колхицина; <i>Малые критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Рецидивирующие лихорадки;2. Рожеподобные высыпания;3. Наличие FMF у родственников 1-й линии родства; <p>Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий</p> <p>Критерии Ливни: <i>Большие критерии:</i> Типичные приступы (1–4):</p> <ul style="list-style-type: none">— Перитонит;— Плеврит или перикардит;— Моноартрит;— Изолированная лихорадка;— Редуцированные абдоминальные приступы. <p><i>Малые критерии:</i> Редуцированные приступы (1–2);</p> <ul style="list-style-type: none">— Боли в грудной клетке;— Артралгии/артрит;— Боли в нижних конечностях;— Хороший ответ на колхицин. <p>Турецкие педиатрические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none">- Лихорадка (аксиллярная, $t > 38,0^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч), не менее трех эпизодов;- Боли в животе, не менее трех эпизодов;- Боли в грудной клетке, не менее трех эпизодов;- Артрит, не менее трех эпизодов, олигоартрит;- Наследственность по FMF.
HIDS (синдром гипериммуноглобулина D)	<p>Рецидивирующие фебрильные приступы продолжительностью от 3 до 7 дней в течение более 6 месяцев с началом заболевания до 5 лет плюс как минимум 1 или более из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Молекулярно-генетическое тестирование: изменения в гене MKV;2. Сывороточный IgD более 100 МЕ / мл;3. Три или более среди следующих клинических признаков во время лихорадочных приступов: <ul style="list-style-type: none">- шейная лимфаденопатия;- рвота или диарея;- боль в животе;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

8 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

	<ul style="list-style-type: none">- артралгия или артриты крупных суставов;- афтозные язвы;- гетерогенные поражения кожи.
TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухолей)	Лихорадка от 1 до 3 недель в сочетании: <ul style="list-style-type: none">• Моноцитарный фасциит;• Мигрирующая сыпь;• Периорбитальный отек; (чувствительность 59%, специфичность 84%) Амилоидоз почек до 25%
CAPS (связанные с криопирином периодические синдромы).	Повышенные воспалительные маркеры (СРБ/ СОЭ)/ сывороточный амилоид -А: плюс \geq два из шести типичных признаков / симптомов CAPS, включая: <ol style="list-style-type: none">1. Уртикарная сыпь (крапивница);2. Эпизоды с холодовой экспозицией;3. Нейросенсорная потеря слуха;4. Скелетно-мышечные симптомы (артралгия / артрит / миалгия);5. Хронический асептический менингит;6. Скелетные аномалии (эпифизарное разрастание / оссификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща) (чувствительность 81% и специфичность 94%).

Инструментальные исследования Семейной средиземноморской лихорадки

ЭКГ: расширение интервала P–Q и/или комплекса QRS, смещение вверх или вниз от изолинии интервала S–T в разных отведениях, двухфазный или отрицательный зубец T. Вне приступа наблюдается нормализация ЭКГ.

Лабораторные исследования Семейной средиземноморской лихорадки:


ОАК: повышение СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом;

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина и плазменных уровней IgD у ряда больных;

ОАМ: транзиторная микрогематурия и протеинурия, но стойкая протеинурия 0,5 г/сут и выше указывает на развитие амилоидоза почек;

Иммунологические исследования: гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , ФНО α и ИЛ 6.

Генетическое тестирование: наиболее чувствительный и точный метод как ранней, так и окончательной диагностики FMF (мутация гена – MEFV- Mediterranean FeVer - M694V, V726A, M6801, M6941).

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	9 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Лабораторные исследования HIDS (синдром гипериммуноглобулина D)

Иммунологическое исследование: повышение уровня IgD до 100 МЕ/мл и более, выявленное двукратно; у 80% пациентов отмечается повышение уровня IgA;

ОАМ: повышение концентрации мевалоновой кислоты в моче во время приступов; повышение концентрации неоптерина в моче;

ОАК: лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ;

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, сывороточного амилоида А, фибриногена; **Биопсия почки:** фокальная пролиферация мезангиальных клеток и матрикса, утолщение стенок капилляров клубочков за счет наложения клеток мезангия с минимальной лимфоцитарной инфильтрацией. Отложения депозитов IgA не выявлено.

Молекулярно-генетическое тестирование: выявление гомозиготных мутаций в гене MVK.

Лабораторные исследования TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухолей)

ОАК: Лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина; повышение СОЭ;

Биохимический анализ крови: повышение СРБ, гаптоглобина, фибриногена и ферритина, могут сохраняться повышенными и во внеприступном периоде;

Иммунологическое исследование: повышение уровня иммуноглобулинов, в частности IgA; у некоторых пациентов отмечается повышение уровня IgD, который никогда не достигает уровней, характерных для гипер-IgD-синдрома, – 100 МЕ/мл; снижение уровней ррФНО55 ниже 1 пг/мл, иногда уровень этих рецепторов в крови может достигать нормальных значений в период атак.¹¹

Лечение Семейной средиземноморской лихорадки

Острый период	
Лечение 1-ой линии: Анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты + колхицин	
Текущая терапия	
Семейная средиземноморская лихорадка подтверждена	
Лечение 1-ой линии: колхицин	
При плохом ответе на колхицин	Адьювантная терапия: биологические препараты (анакинра, риланоцепт, канакинумаб)

¹¹ Diseases.medelement.com. (2019). Аутовоспалительные синдромы > Клинические протоколы МЗ РК - 2018 > MedElement. [online] Available at: <https://diseases.medelement.com>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

10 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

	Вторичные варианты: инфликсимаб, этанерцепт
При прополжительной миалгии	Адьювантная терапия: оральные кортикостероиды (преднизолон)
	Адьювантная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты

Источник: BMJ Best Practice

Примерно 5-10% пациентов не реагируют на колхицин.¹²

Немедикаментозное лечение

Ограничивать двигательный режим ребенка в периоды обострения заболевания [УД – С]; Предупреждение воздействия холода (УД – Д); Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце; Диета с целью профилактики амилоидоза - со сниженным на 50% содержанием животного (особенно казеина) и растительного белков и увеличением продуктов, содержащих крахмал. Диета должна быть достаточно обогащенной фруктами, овощами и другими шлакогонными продуктами. Белок предпочтительнее давать ежедневно (100 г печени, кулинарно обработанной). Печень употребляют годами, в виде повторных многомесячных курсов. Используют гепатотропные препараты повторными курсами: по 2–4 мес. При других вариантах ABC - употребление пищи с повышенным содержанием белка и витаминов, а для профилактики остеопороза богатые кальцием и витамином D (УД – Д);

Дополнительная терапия

Физиотерапия – ультразвук, лазеротерапия, магнитотерапия, парафинотерапия, электрофорез (при умеренной активности ABC) (УД – С); Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде легких съемных аппаратов (УД – Д); Профилактика и коррекция типичных деформаций суставов (УД – Д); Слуховые аппараты (УД – С) в соответствующих ситуациях.¹³


3. Вмешательство

Описание препаратов Анакинра и Канакинумаб были взяты из BRITISH NATIONAL FORMULARY (BNF)

Анакинра

¹² Eroglu, F., Beşbaş, N., Topaloglu, R. and Ozen, S. (2015). Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatology International*, 35(10), pp.1733-1737.

¹³ Diseases.medelement.com. (2019). Аутовоспалительные синдромы > Клинические протоколы МЗ РК - 2018 > MedElement. [online] Available at: <https://diseases.medelement.com>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	11 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Селективный блокатор интерлейкиновых (ИЛ-1) рецепторов. Анакинра является негликозилированной рекомбинантной формой человеческого антагониста ИЛ-1 рецепторов, препятствует связыванию ИЛ-1 с рецептором. Применяется при лечении ревматоидного артрита, системного аутоиммунного заболевания, характеризующегося хроническим полиуставным синовиальным воспалением, вызванным избыточной продукцией Т-клетками провоспалительных факторов, в частности интерлейкина-1.¹⁴

Показания и дозы

- Ребенок от 8 месяцев до 17 лет (масса тела 10 кг и выше)
1–2 мг / кг в день, для тяжелых периодических синдромов, связанных с криопирином, обычное поддержание составляет 3–4 мг / кг в день, максимум до 8 мг / кг в день.

Болезнь Стилла

Подкожной инъекцией

- Ребенок от 8 месяцев до 17 лет (масса тела 10–49 кг)
1–2 мг / кг в день, при необходимости увеличивается до 4 мг / кг в день.
- Ребенок от 8 месяцев до 17 лет (масса тела 50 кг и выше)
100 мг в день, при необходимости увеличивается до 4 мг / кг в день.

Противопоказания

Активная инфекция; нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ / литр) - не инициировать; наличие злокачественных новообразований в анамнезе ранее

Побочные эффекты от Анакинры

Общие или очень распространенные

- Головная боль; инфекция; нейтропения; тромбоцитопения

Редкие

- Кожные реакции

Частота не известна

- гепатит

Побочные эффекты, дополнительная информация

Нейтропения сообщается часто - прекратить, если развивается нейтропения.¹⁵

Взаимодействие анакинры с другими лекарственными препаратами


Абатацепт

Противопоказано совместное применение абатацепта и анакинры (недостаточно данных о безопасности и эффективности одновременного применения).

Адалимумаб

¹⁴ <https://www.lsgeotar.ru/anakinra.html>

¹⁵ MedicinesComplete. (2019). Digital Medicines Information Suite | MedicinesComplete. [online] Available at: https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnfc/_299648726?hspl=Anakinra [Accessed 15 Oct. 2019].

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	12 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Одновременное применение адалимумаба с анакинрой сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций и других побочных реакций и поэтому противопоказано. Необходимо соблюдать осторожность при переходе с одного биологического базисного препарата для лечения ревматоидного артрита на другой, поскольку перекрывающаяся биологическая активность может еще больше увеличить риск возникновения инфекции.

Голimumаб

Сочетанное применение анакинры и другого ингибитора ФНО, этанерцепта, в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту. Вследствие характера побочных действий, наблюдаемых при этой комбинированной терапии, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии препаратом анакинра и другими ингибиторами ФНО. В связи с этим сочетанное применение голimumаба и анакинры не рекомендуется.

Инфликсимаб

Не рекомендуется одновременное применение инфликсимаба с анакинрой, т.к. возможно увеличение частоты развития серьезных инфекций и нейтропении без дополнительной клинической пользы при лечении ревматоидного артрита.

Канакинумаб

Не рекомендуется совместное применение канакинумаба и анакинры (блокатор ИЛ-1) (возможно фармакологическое взаимодействие).

Цертолизумаба пэгол

Сообщения о тяжелых инфекциях и нейтропении были получены в клинических исследованиях при комбинированном применении цертолизумаба пэгола с другим ингибитором ФНО альфа анакинрой (антагонист ИЛ-1). Совместный прием цертолизумаба пэгола с этим ЛС не показал дополнительного клинического преимущества и не рекомендуется.

Этанерцепт

Не рекомендуется совместное применение этанерцепта и анакинры из-за значительного повышения частоты развития серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с монотерапией каждым ЛС.¹⁶

Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA — В.

категория В — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было.

Канакинумаб

¹⁶ https://www.rlsnet.ru/interactions_index_id_5713.htm



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

13 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

Канакинумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, которое селективно ингибирует связывание бета - рецептора интерлейкина-1.

Показания к применению

Криопирин-ассоциированный периодический синдром

Подкожной инъекцией

- Ребенок 2–3 лет (масса тела 7,5–14 кг)

4 мг / кг каждые 8 недель для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы, дополнительные дозы могут быть рассмотрены, если клинический ответ не достигнут в течение 7-дней - обратитесь к литературе по продукту.

- Ребенок 4–17 лет (масса тела 7,5–14 кг)

4 мг / кг каждые 8 недель для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы, дополнительные дозы могут быть рассмотрены, если клинический ответ не достигнут в течение 7 дней - обратитесь к литературе по продукту.

- Ребенок 4–17 лет (масса тела 15–40 кг)

2 мг / кг каждые 8 недель, для введения в верхнюю часть бедра, живот, плечо или ягодицы, дополнительные дозы могут быть рассмотрены, если клинический ответ не достигнут в течение 7 дней - обратитесь к литературе по продукту.

- Ребенок 4–17 лет (масса тела 41 кг и выше)

150 мг каждые 8 недель, для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы, дополнительные дозы могут быть рассмотрены, если клинический ответ не достигнут в течение 7 дней - обратитесь к литературе по продукту.

Семейная средиземноморская лихорадка

Подкожной инъекцией

- Ребенок 2–17 лет (масса тела 7,5–40 кг)

2 мг / кг каждые 4 недели для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы, можно рассмотреть вторую дозу, если клинический ответ не достигнут в течение 7 дней - обратитесь к литературе по продукту.

- Ребенок 2–17 лет (масса тела 41 кг и выше)

150 мг каждые 4 недели для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы, можно рассмотреть вторую дозу, если клинический ответ не достигнут в течение 7 дней - обратитесь к литературе по продукту.

Болезнь Стилла

Подкожной инъекцией

- Ребенок от 2 до 17 лет (масса тела 7,5 кг и выше)

4 мг / кг каждые 4 недели (макс. На дозу 300 мг) для введения в верхнюю часть бедра, живот, предплечье или ягодицы

Противопоказания

Активная инфекция; лейкопения; нейтропения

Острые инфекционные заболевания; беременность; период лактации (грудного вскармливания); дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

14 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно); повышенная чувствительность к канакинумабу.¹⁷

Предостережения

История рецидивирующей инфекции; скрытый и активный туберкулез; предрасположенность к инфекции

Предостережения, дополнительная информация

Прививки

Пациенты должны получить все рекомендуемые прививки (включая пневмококковую и инактивированную противогриппозную вакцину) до начала лечения; Избегайте живых вакцин, если потенциальные выгоды не перевешивают риск - обратитесь к литературе по продукту для получения дополнительной информации.

Побочные эффекты от Канакинумаба

Общие или очень распространенные

Верхние боли в животе; артралгия; астения; головокружение; повышенный риск инфекций;
лейкопения; нейтропения; боль; протеинурия;

Редкие

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

3.2 Стоимость/Затраты

Стоимость на одного пациента на приобретение препарата необходимо: канакинумаб 13500000 тенге/ год на 1 пациента, анакинра 6200000 тенге/ год.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения педиатрические ревматологи, педиатры

3.5 Опыт использования в мире (какие производители) и в Казахстане

Кинерет (Анакинра)

Производитель: Swedish Orphan Biovitrum AB Швеция


Кинерет был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2001 году.¹⁸

Кинерет получил разрешение на продажу, действительное на всей территории Европейского Союза в 8 марта 2002 года.¹⁹

¹⁷ <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2258>

¹⁸ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf

¹⁹ European Medicines Agency. (2019). Kineret - European Medicines Agency. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	15 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Канакинумаб

Производитель: Novartis, Швейцария

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам присвоило препарату статус орфанного препарата. В июне 2009 года FDA одобрило канакинумаб для лечения двух форм криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS) и семейного ауто-воспалительного синдрома (FCAS). Продукт был одобрен в Швейцарии для этих форм CAPS, а также для многосистемного воспалительного заболевания у новорожденных (NOMID) в июле 2009 года. Комитет Европейского агентства по лекарственным средствам принял положительное мнение о применении канакинумаба в качестве лечения CAPS.²⁰

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова)

База данных Pubmed

В ходе экспертизы были использованы следующие фильтры Pubmed:

Дизайн исследования: Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), мета-анализы и систематические обзоры

Виды: Люди

Возраст: 0-18 лет

При использовании ключевых фраз «anakinra AND familial Mediterranean fever» было найдено 2 статьи

1. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever by Wu et al. (2018)
2. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever by Wu et al. (2015)

При использовании ключевых фраз «canakinumab and familial Mediterranean fever» было найдено 2 публикации

1. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes by Benedetti et al. (2018)
2. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome by Lachmann et al. (2009)


UpToDate

При поиске «First line treatment familial mediterranean fever in children» была найдена 1 публикация

1. Management of familial Mediterranean fever by Ben-Chetrit (2019)

Web of Science

²⁰ Dhimolea E. (2010). Canakinumab. mAbs, 2(1), 3–13. doi:10.4161/mabs.2.1.10328

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	16 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

При поиске Тема: « Anakinra for Children »; тип документа: Статьи; период: все годы было найдено 144 публикаций, из них использовано 2 источника:

1. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes by Kullenberg et al. (2016)

Дизайн исследования: *Проспективное, открытое, одноцентровое, клиническое когортное исследование*

При поиске Тема: «canakinumab for Children »; тип документа : Статьи; период: все годы было найдено 56 публикаций, из них использован 1 источник:

2. Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study by Mulders-Manders et al. (2018)

Дизайн исследования: *Когортное исследование*

Trip Turning Research Into Practice

При поиске «Canakinumab and children» всего было найдено 81 публикация, из них использованы 2 публикации:

1. Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome Elmi et al. (2019)

Дизайн исследования: *Ретроспективная серия случаев*

2. Canakinumab - Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) by The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) (2011)

Дизайн исследования: *Синопсисы, основанные на доказательствах*

База данных Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)


При поиске «Anakinra in children» всего было найдено 7, использован 1 источник Canakinumab - Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) (Ilaris — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Дизайн исследования: *Синопсисы, основанные на доказательствах Общий обзор препарата*

BMJ Best Practice

При поиске «Anakinra for children» всего было найдено 13, использовано 2 источника.

1. Familial Mediterranean fever
2. Familial Mediterranean fever - Treatment algorithm

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	17 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Evidence Alerts McMaster University

При использовании фраз поиска «kineret» всего было найдено 50 публикаций, из них использованы 2 публикации:

1. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome by Lachmann et al. (2009)

Дизайн исследования: Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование


2. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review

Дизайн исследования: Систематический обзор литературы

В итоге, были отобраны высококачественные исследования с применением ограничительного фильтров поиска доказательств, за исключением только 1 исследования с дизайном ретроспективные серии случаев. Данное исследование было взято в экспертизу по причине наличия в нем данных об экономической эффективности препарата канакинумаб. Исследования с малой выборкой, с нерелевантными темами исследований или группами исследования, слабыми дизайнами с низкой доказательной базой были исключены в ходе проведения экспертизы.

Формулировка PICO (Patient, Population, or Problem), Intervention, Comparison, Outcome

Популяция, пациенты	<ul style="list-style-type: none"> • Дети от 0-17 лет • Дети
Вмешательство	<ul style="list-style-type: none"> • Анакинра • Канакинумаб
Альтернативное вмешательство	Колхицин
Исходы-клинической эффективности и безопасности-экономической эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • Ремиссия заболевания • Снижение частоты приступов • Ответ на терапию • Экономическая эффективность
Источники	Pubmed, UpToDate, Web of Science, Trip, Canadian Agency for Drugs and

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	18 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

	Technologies in Health (CADTH), BMJ Best Practice, Evidence Alerts McMaster University, British National Formulary, European Medicines Agency, FDA, NICE
--	--

При оценке действенности препаратов мы старались брать в анализ исследования дизайна систематический обзор, мета-анализ или рандомизированные клинические исследования (РКИ) Однако, не всегда есть возможность набрать необходимую выборку пациентов с орфанными заболеваниями и найти высококачественное исследование. В связи с этим, было решено расширить поиск литературы без применения ограничительных фильтров. Всего было использовано 35 источников литературы.

4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Garg et al. (2019) исследовали ретроспективно безопасность и эффективность анакинры у детей с недифференцированными ауто-воспалительными заболеваниями. Исследование включало 22 пациента, 64% девочек и 36% мальчиков, медианный возраст 7,1 лет (диапазон от 0,13 до 14,11 лет).


Глобальная оценка врача (PGA) использовалась в качестве основного показателя общего клинического результата активности заболевания и ретроспективно была взята из клинических записей при помощи трехбалльной шкалы Лайкерта: 0 = от отсутствия действия до минимального действия; 1 = от легкого до умеренного действия; и 2 = выраженное действие.

Вторым исходом лечения была нормализация (или снижение) уровня реактивного белка (нормальный диапазон 0-20 мг/л) и сывороточного амилоида А (нормальный диапазон 0-10 мг / л) через 3 месяца после начала применения анакинры. Средняя начальная доза анакинры составляла 2 мг/кг (диапазон 2-6 мг / кг), а средняя продолжительность лечения—19,6 мес (диапазон 0,8 -100 мес).

36% (8/22) пациентов достигли полной ремиссии в течение 3 месяцев после начала приема анакинры и оставались в ремиссии при последнем клиническом наблюдении, что указывает на то, что первоначальный ответ на анакинру был надежным предиктором долгосрочной эффективности. Тридцать шесть процентов (8/22) дали частичный ответ. Остальные 28% (6/22) пациентов не имели ответа на анакинру.

Что касается безопасности, то, в отличие от предыдущих исследований, наиболее распространенным побочным эффектом были не реакции в месте инъекции, а инфекции. Предыдущие исследования показали, что блокада ИЛ-1 приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям.²¹


²¹ Garg, S., Wynne, K., Omoyinmi, E., Eleftheriou, D. and Brogan, P. (2019). Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review. *Rheumatology Advances in Practice*, 3(1).

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	19 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Kullenberg et al. (2016) в Национальном институте здравоохранения США провели проспективное, открытое, одноцентровое, клиническое когортное исследование с 2003 по 2010 гг., в котором изучали эффективность и безопасность лечения анакинрой в течение 5 лет у 43 пациентов с CAPS. В исследовании Kullenberg et al. (2016) были исследованы 43 пациента с тяжелым CAPS, 36 пациентов с мультисистемным воспалительным заболеванием новорожденных (МВЗН) и 7 пациентов с Синдромом Макла-Уэллса и с МВЗН. 58% пациентов были женского пола и 84% обладатели светлой кожи. Число побочных эффектов, о которых сообщалось в течение 5-летнего периода исследования, составило 1233, что дает общую частоту отчетности 7,7 случаев на пациента в год. В целом, показатели отчетности по отдельным типам случаев были низкими, при этом частота случаев не превышала 0,8 событий на одного пациента в год. Показатели отчетности у младенцев (<2 года), детей (2–11 лет) и взрослых (≥ 18 лет) были одинаковыми: 9,5, 8,6 и 9,5 соответственно. В возрастной группе 12–17 лет наблюдался низкий годовой уровень отчетности о побочных эффектах, 3,6. Следует отметить, что в эту группу входили только пять пациентов. Среди самых частых побочных эффектов наблюдались головная боль (115 случаев у 21 пациента) и артралгия (133 случая у 18 пациентов), причем оба симптома представляли собой типичные проявления заболевания CAPS. Головная боль отмечалась несколько реже при более высоких дозах анакинры ($\approx 3,5$ мг/кг/сут; частота событий 0,6 на пациента в год) по сравнению с более низкими дозами ($< 3,5$ мг/кг / сут; частота событий 0,8 на пациента в год). Частота побочных эффектов со временем снижалась, а повышение дозы в течение исследования не влияло на их частоту. В этом исследовании лечение анакинрой у пациентов с тяжелым CAPS со сроком до 5 лет было безопасным и хорошо переносилось как у детей, так и у взрослых, при этом большинство побочных эффектов появлялись в течение первых месяцев после начала лечения.²²

В исследовании Benedetti et al. (2018), пациенты с генетически подтвержденной колхицин - резистентной наследственной средиземноморской лихорадкой (63 пациента), с недостатком мевалонат киназы (72 пациента), или TRAPS (46 пациентов) в острый период болезни, которые принимали 150 мг канакинумаба подкожно или плацебо каждые 4 недели, были рандомизированы. В отношении пациентов, у которых не наблюдалось разрешение острого периода, была назначена дополнительная инъекция канакинумаба 150 мг. Первичным результатом был полный ответ на терапию (разрешение острого периода и его отсутствие до 16-й недели). На последующем этапе, до 40-й недели, пациенты, у которых наблюдался полный ответ на терапию, подвергались повторной рандомизации для получения канакинумаба или плацебо каждые 8 недель. Пациенты, которые прошли повторную рандомизацию и у которых наблюдался последующий острый период заболевания и все остальные пациенты принимали канакинумаб. На 16 неделе, значительная часть пациентов, которые принимали канакинумаб, имели полный ответ на терапию, чем пациенты с плацебо: 61% против 6% пациентов с устойчивой к колхицину семейной средиземноморской лихорадкой ($P < 0,001$), 35% против 6% у лиц с дефицитом мевалонат - киназы ($P = 0,003$) и

²² Kullenberg, T., Löfqvist, M., Leinonen, M., Goldbach-Mansky, R. and Olivecrona, H. (2016). Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology*, 55(8), pp.1499-1506.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	20 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

45% против 8% у лиц с TRAPS ($p = 0,006$). Среди пациентов, которые принимали канакинумаб, наиболее частыми побочными эффектами были инфекции 173,3, 313,5, и 148,0 на 100 пациентов-лет среди пациентов с устойчивой к колхицину семейной средиземноморской лихорадкой, среди пациентов с дефицитом мевалонат - киназы и пациентов с TRAPS, относительно; при наличии нескольких серьезных инфекций (6,6, 13,7, и 0,0 на 100 пациентов-лет). В данном исследовании, канакинумаб был эффективен в контроле и профилактике рецидивов у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с устойчивой формой к колхицину, дефицитом мевалонат - киназы и TRAPS.²³

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании пациентов с CAPS Lachmann et al. (2009) были исследованы пациенты, которые принимали канакинумаб. В 1-ой части исследования, 35 пациентов, получали 150 мг канакинумаба, подкожно. Пациенты с полным ответом на лечение вошли во 2-ую часть и были случайным образом распределены на прием 150 мг канакинумаба или плацебо каждые 8 недель со сроком до 24 недель. После завершения 2 – ой части исследования или во время рецидива болезни, в зависимости от того, что произошло раньше, пациенты переходили к 3 части и получали, по меньшей мере, еще две дозы канакинумаба. В ходе исследования уровень C - реактивного белка (CRP) и белка сывороточного амилоида (SAA) анализировались, и специальные оценочные шкалы были применены для анализа терапевтического ответа на лечение. В первой части исследования, у 34 из 35 пациентов (97%) был полный ответ на канакинумаб. Из данных пациентов, 31 пациент вошел во 2-ую стадию исследования, а 15 пациентов, получавшие канакинумаб, оставались в состоянии ремиссии. Рецидивы CAPS возникли у 13 из 16 пациентов (81%), получавших плацебо ($P < 0,001$). В конце 2-ой стадии исследования, средние значения CRP и SAA были в пределах нормы (< 10 мг на литр для обоих измерений) у пациентов, получавших канакинумаб, но были выше у пациентов, получавших плацебо ($P < 0,001$ и $P = 0,002$, соответственно). Из 31 пациента, 28 (90%) завершили 3-й этап исследования в стадии ремиссии. На 2 – ом этапе исследования, частота случаев подозреваемых инфекций была выше в группе канакинумаба, чем в группе плацебо ($P = 0,03$). Во время лечения канакинумабом наблюдались 2 серьезных побочных эффекта: уросепсис и головокружение. Лечение с подкожным введением канакинумаба один раз каждые 8 недель сопровождалось быстрой ремиссией симптомов у большинства пациентов с CAPS.²⁴

Berdelli et al. (2019) исследовали 22 пациента (13 мальчиков и 9 девочек, возраст от 6 до 18 лет) с наследственной средиземноморской лихорадкой с резистентностью к колхицину. Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность канакинумаба у пациентов с наследственной средиземноморской лихорадкой, которые устойчивы или не переносят более высокие дозы колхицина. Общая доза канакинумаба составила $n=7,2 \pm 2,8$. Среднее наблюдение за пациентами составило $15,9 \pm 8,8$

²³ De Benedetti, F., Gattorno, M., Anton, J., Ben-Chetrit, E., Frenkel, J., Hoffman, H., Koné-Paut, I., Lachmann, H., Ozen, S., Simon, A., Zeff, A., Calvo Penades, I., Moutschen, M., Quartier, P., Kasapcopur, O., Shcherbina, A., Hofer, M., Hashkes, P., Van der Hilst, J., Hara, R., Bujan-Rivas, S., Constantin, T., Gul, A., Livneh, A., Brogan, P., Cattalini, M., Obici, L., Lheritier, K., Speziale, A. and Junge, G. (2018). Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 378(20), pp.1908-1919.

²⁴ Lachmann, H., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J., Leslie, K., Hachulla, E., Quartier, P., Gitton, X., Widmer, A., Patel, N. and Hawkins, P. (2009). Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 360(23), pp.2416-2425.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 317 от 6.11.19

21 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

мес. После лечения канакинумабом приступы не наблюдались ни у одного пациента. Значения белков острой фазы были в пределах нормы у 22 пациентов. Среднее значение С – реактивного белка до лечения канакинумабом составляло $6,8 \pm 4,1$ мг/дл, а через месяц после лечения $-0,4 \pm 0,3$. Среднее значение белка сывороточного амилоида составило $465,2 \pm 58$ мг / л до лечения и $5,1 \pm 2,6$ мг / л через месяц после лечения.

У пациентов не были отмечены побочные эффекты препарата, а также неинфекционные побочные эффекты: боль в животе, головная боль, диарея и артралгия; не наблюдались оппортунистические инфекции, случаи туберкулеза или смерть.

Авторы заключают, что канакинумаб является эффективным и безопасным препаратом для уменьшения приступов у пациентов с наследственной средиземноморской лихорадкой с резистентностью к колхицину. Однако, Berdelli et al. (2019) отмечают, что имеется необходимость проведения дальнейших исследований для изучения его эффективности, безопасности и оптимальных дозировок и интервалов приема в данной группе.²⁵

Среди 94 пациентов с CAPS в реестре Eurofever, 86 пациентов получали, по меньшей мере, один анти-IL-1 агент. Анакинра была применена у 61 пациента с наличием полного ответа к терапии у 39 пациентов (64%) и с наличием частичного ответа у 21 пациента (34%). Среди редких побочных эффектов были местные реакции на коже и анафилактические реакции. Канакинумаб вызвал полную ремиссию у 39 пациентов (75%) и частичную ремиссию у 13 пациентов (25%). В РКИ на 35 пациентах канакинумаб был эффективен. В когортном исследовании, у 85 (78%) из 109 пациентов, не получавших канакинумаб, наблюдался полный ответ и у 23 - частичный ответ. Комбинированные данные 107 пациентов из когортных исследований показывают, что 84 (79%) достигли полной ремиссии с анакинрой. Однако, поскольку анакинра не всегда нормализует вещества острой фазы, может потребоваться увеличить дозу для того, чтобы вызвать и поддерживать полную ремиссию.²⁶

Анакинра представлена в Британском национальном формуляре с показаниями: Ревматоидный артрит (в сочетании с метотрексатом), в случае отсутствия эффекта от метотрексата в монотерапии, а также, криопирин-ассоциированные периодические синдромы и Болезнь Стилла²⁷. Канакинумаб представлен в Британском национальном формуляре с показаниями для детей - Криопирин-ассоциированные периодические синдромы и Семейная средиземноморская лихорадка²⁸.


В рекомендациях BMJ Best Practice Анакинра представлена по другим терапевтическим показаниям, заявленные показания - криопирин-ассоциированный периодический синдром не представлен, представлено показание Семейная

²⁵ Berdelli, A., Senol, O. and Talay, G. (2019). Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine. European Journal of Rheumatology, 6(2), pp.82-85.

²⁶ ter Haar, N., Lachmann, H., Özen, S., Woo, P., Uziel, Y., Modesto, C., Koné-Paut, I., Cantarini, L., Insalaco, A., Neven, B., Hofer, M., Rigante, D., Al-Mayouf, S., Toutou, I., Gallizzi, R., Papadopoulou-Alataki, E., Martino, S., Kuemmerle-Deschner, J., Obici, L., Iagaru, N., Simon, A., Nielsen, S., Martini, A., Ruperto, N., Gattorno, M. and Frenkel, J. (2012). Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Annals of the Rheumatic Diseases, 72(5), pp.678-685.

²⁷ https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_299648726?hspl=Anakinra

²⁸ https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnfc/_186572864?hspl=Canakinumab

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	22 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

средиземноморская лихорадка²⁹, по препарату канакинумаб из заявленных показаний представлены семейная средиземноморская лихорадка³⁰.

В руководстве NICE Анакинра и канакинумаб не представлена по показаниям криопирин-ассоциированные периодические синдромы^{31,32}.

Альтернативное вмешательство

Колхицин - это лечение выбора при семейной средиземноморской лихорадке (FMF) для профилактики приступов и вторичного амилоидоза. Введение колхицина (1–2 мг / день) очень эффективно при контроле воспалительных приступов FMF. Это значительно уменьшает острые приступы у более чем 90% пациентов. Из-за его токсических побочных эффектов он должен быть ниже 7 нг / л в крови; доза выше 10 нг / л ограничивает использование колхицина. Побочные эффекты, такие как повышение активности печеночных или мышечных ферментов, цитопения и нейромиопатия, в редких случаях могут потребовать снижения или даже прекращения приема колхицина у пациентов с амилоидозом (Berdeli et al., 2019).

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С_{max} (максимальная концентрация) в плазме достигается в течение 2 ч. Выводится в виде метаболитов почками и через кишечник.

Показания активных веществ препарата

Подагра (купирование и предупреждение приступов), подагрический артрит, периодическая болезнь (**семейная средиземноморская лихорадка**), болезнь Бехчета, хондрокальциноз, склеродермия, флебит (некоторые формы), воспалительные заболевания в стоматологии и ЛОР-практике.

Режим дозирования

При приеме внутрь разовая доза составляет 0,5-1,5 мг, частота приема и длительность курса зависят от показаний и применяемой схемы лечения.

Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения; при длительном применении - агранулоцитоз.

Дерматологические реакции: при длительном применении - алопеция.


Противопоказания к применению

²⁹ <https://bestpractice.bmj.com/search?q=kineret>

³⁰ <https://bestpractice.bmj.com/search?q=canakinumab>

³¹ <https://www.nice.org.uk/search?q=canakinumab>

³² <https://www.nice.org.uk/search?q=Anakinra>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	23 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Беременность, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к колхицину.

Лекарственное взаимодействие

- При одновременном применении с антибиотиками группы макролидов нельзя исключить возможность развития токсического действия колхицина, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.
- При одновременном применении с цианокобаламином происходит уменьшение его абсорбции из ЖКТ.
- Верапамил увеличивает плазменную концентрацию колхицина, что повышает риск его побочного действия.³³


Колхицин у пациентов с наследственной средиземноморской лихорадкой

В реестре Eurofever представлены данные о 121 пациенте с наследственной средиземноморской лихорадкой. Все пациенты получали колхицин; 75 пациентов (62%) полностью отвечали на терапию, 44- (36%) частично и у 2 - не наблюдался ответ на терапию. Побочные эффекты, в основном диарея, были отмечены у пяти человек. Ни один пациент не сообщал о прекращении приема колхицина. 42 пациента дополнительно лечились НПВП и / или кортикостероидами по требованию. Три пациента были пролечены с помощью анакинры, с полным ответом у всех троих, включая одного пациента, который не реагировал на колхицин. В трех РКИ, колхицин значительно уменьшил количество приступов. Колхицин индуцирует полную ремиссию в 66% и частичную ремиссию у 33% детей с наследственной средиземноморской лихорадкой и предотвращает развитие амилоидоза (ter Haar et al., 2012).

В систематическом обзоре Wu et al. (2015) были включены 4 плацебо - контролируемые РКИ с участием 75 участников (возраст от 3 лет и старше), 3 исследования были кросс-секционными и 1 параллельное исследование. Наблюдалось значительное снижение числа людей, испытывающих приступы в течение трех месяцев (15 участников), когда колхицин вводился в дозе 0,6 мг три раза в день (14% против 100%), отношение рисков 0,21 (95% доверительный интервал 0,05-0,95); однако качество доказательств было низким. На основании двух дальнейших исследований не было отмечено значительного снижения числа участников, испытывающих приступы в течение двух месяцев, когда колхицин вводился в дозе 0,5 мг два раза в день (22 участника) у людей с семейной средиземноморской лихорадкой. Колхицин уменьшает количество пациентов, испытывающих приступы семейной средиземноморской лихорадки. Однако, в анализе были задействовано ограниченное количество РКИ, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

Колхицин у пациентов с CAPS

³³ Видаль Россия. (2019). КОЛХИЦИН | Активные вещества. [online] Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/263#indication> [Accessed 30 Oct. 2019].

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	24 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

В течение колхицинотерапии обязательны регулярное наблюдение и контроль за ответной реакцией на препарат, побочными/токсическими эффектами, протеинурией, субклинической воспалительной активностью: через каждые 6 мес. наряду с осмотром больного проведение периферического анализа крови и общего анализа мочи, ежегодно - контроль биохимических маркеров функции почек и острофазных белков. 1 раз в 1,5 года - УЗИ органов брюшной полости и мочевой системы. При превышении маркеров цитолиза печени в 2 раза показаны снижение дозы колхицина и дальнейшее исследование причины повышения. У больных со сниженной функцией почек и высоким риском токсического действия колхицина также необходимо уменьшение дозы препарата. Побочные эффекты при контролируемой колхицинотерапии наблюдаются редко ($y < 1\%$ детей) - в основном в виде диареи (дозозависимой), реже эритематозной сыпи в начале лечения, которые корригируются временным снижением дозы / дроблением кратности приема препарата.³⁴

4.2 Экономическая эффективность

Стоимость на одного пациента на приобретение препарата необходимо: канакинумаб 13 500 000 тенге/ год на 1 пациента, анакинра 6 200 000 тенге/ год.

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) утверждает, что годовая стоимость канакинумаба - \$96,000 на пациента.³⁵ При сравнении стоимости *CEDAC* на канакинумаб, стоимость канакинумаба, заявляемая ННЦМид является более выгодной с экономической точки зрения, 13 500 000 тенге против \$96,000.

Тем не менее, канакинумаб является дорогостоящим препаратом, но высокая стоимость препарата может быть объяснена орфанным статусом данного препарата. Кравчук и Румянцева (2013) утверждают, что затраты на разработку и реализацию препаратов с орфанным статусом превышают получаемую прибыль.³⁶ В связи с этим, орфанные препараты не являются экономическими эффективными для фармпроизводства.

Стоимость 1 дозы канакинумаба 150 мг, по данным *NICE*, составляет £9927, 80.^{37,38} При анализе стоимости анакинры, Calligaris et al (2007) заявляют, что несмотря на повышенные затраты (приблизительно 50 евро на 100 мг), применение анакинры представляется оправданным при некоторых воспалительных заболеваниях, при которых отсутствуют альтернативные методы лечения.³⁹

Согласно «Перечню зарегистрированных цен на лекарственные средства» Национального Центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий,

³⁴ Амарян, Г. (2017) Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. Медицинский совет, no. 19, pp. 222-228.


³⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010). CANAKINUMAB. [online] Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/ilaris_plain_language_rec_march-15-2011_e.pdf [Accessed 29 Oct. 2019].

³⁶ Кравчук Ж.П., Румянцева О.А. (2013) Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы // Проблемы здоровья и экологии. №4 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/orfannye-zabolevaniya-opredelenie-problemy-perspektivy>

³⁷ Nice.org.uk. (2019). Key points from the evidence | Gouty arthritis: canakinumab | Advice | NICE. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm23/chapter/key-points-from-the-evidence> [Accessed 30 Oct. 2019].

³⁸ Elmi, A., Wynne, K., Cheng, I., Eleftheriou, D., Lachmann, H., Hawkins, P. and Brogan, P. (2019). Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatric Rheumatology*, 17(1).

³⁹ Calligaris, L., Marchetti, F., Tommasini, A. and Ventura, A. (2007). The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European Journal of Pediatrics*, 167(6), pp.695-696.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	25 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

зарегистрированная цена на препарат анакинра (дозировка 100 мг/0, 67 мл) составляет 41 041,61 тенге - ампула⁴⁰. С учетом данной цены, были произведены расчеты годовой потребности расходов, связанных с применением препарата анакинра. По информации заявителя, в РК зарегистрировано 2 пациента с диагнозом криопирин ассоциированный периодический синдром 2012 и 2004 годов рождения. Расчетный вес пациентов определялся по усредненному показателю, соответствующему возрасту пациентов по данным ВОЗ⁴¹.

Пациент 2012 года рождения – средняя масса тела 23,2 кг. Средняя доза 3 мг/кг массы тела, суточная доза составила 69,6 мг (1 амп – 100 мг). Стоимость годовой терапии - $41041,61 \times 365 = 14980187$ тг.

Пациент 2004 года рождения, средняя масса тела 56,5 кг. Средняя доза 3 мг/кг массы тела, суточная доза 169, 5 мг (2 амп по 100 мг). Стоимость годовой терапии – $41041,61 \times 2 \times 365 = 29960375$ тг.

Таким образом, прогностические расходы, связанные с терапией препаратом кинерет для зарегистрированных 2-х пациентов с диагнозом - криопирин ассоциированный периодический синдром составят 44 940 562 тенге в год, при условии доказанной колхицин-резистентности.

Расчеты на стоимость терапии препаратом канакинумаб не осуществлялся, в связи с отсутствием зарегистрированной цены на препарат.

4.3 Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

В РК данные препараты не зарегистрированы и до сих пор не применялись.

Однако, согласно пункту 3) статьи 80 Кодекса «О здоровье народа и системе здравоохранения от 18 сентября 2009 года № 193-IV, допускается ввоз на территорию Республики Казахстан не зарегистрированных в Республике Казахстан лекарственных средств и медицинских изделий на основании заключения (разрешительного документа), выданного уполномоченным органом, если они предназначены для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента, либо оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией с возможностью медицинского применения и закупа.⁴²


Препараты анакинра и колхицин входят в перечень орфанных препаратов в соответствии с Приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 432 «Об утверждении перечня орфанных препаратов».⁴³

⁴⁰ https://www.ndda.kz/upload/dari.kz/LS/perechen%20i%20obraz/perechen_zareg_cen.pdf

⁴¹ <https://sciencemedicine.kz/normy-rosta-i-vesa-detej-dannye-voz/>

⁴² Adilet.zan.kz. (2019). О здоровье народа и системе здравоохранения - ИПС "Эділет". [online] Available at: http://adilet.zan.kz/rus/docs/K090000193_ [Accessed 5 Nov. 2019].

⁴³ Adilet.zan.kz. (2019). Об утверждении перечня орфанных препаратов - ИПС "Эділет". [online] Available at: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011494> [Accessed 5 Nov. 2019].

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 317 от 6.11.19	26 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Выводы

- Применение анакинры приводит к полной ремиссии заболевания у большинства пациентов с CAPS, однако, блокируя ИЛ-1 препарат вызывает супрессию иммунной защиты организма человека, что увеличивает риск инфекций у ребенка. Среди часто наблюдаемых побочных эффектов у данных пациентов наблюдалась головная и суставная боль. В целом, анакинра продемонстрировала свою эффективность и безопасность.
- В плане применения канакинумаба, установлено, что препарат эффективен и безопасен у пациентов с наследственной средиземноморской лихорадки с резистентностью к колхицину. Было установлено, что применение канакинумаба снижает уровень маркеров острого воспаления: С-реактивного белка и сывороточного амилоида, уменьшая количество приступов заболевания. Кроме того, при назначении канакинумаба детям с CAPS наступала быстрая ремиссия заболевания.
- Препараты анакинры и канакинумаб могут быть применены в качестве альтернативной терапии в отношении детей с резистентностью к колхицину (5-10%). Однако, не рекомендуется их совместное применение, так как есть вероятность фармакологического взаимодействия.
- С экономической точки зрения, оба препарата являются дорогостоящими из – за своего орфанного статуса.

**Ведущий специалист
Отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Ж. Л. Салпынов

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. К. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Б. Табаров